

Therapie von NSCLC und SCLC

Neue Antikörper-Konzepte, neoadjuvante Immunchemotherapie und lokale Konsolidierung

Studien, die am ESMO-Kongress 2025 zum Lungenkarzinom vorgestellt wurden, verweisen auf eine zunehmende Erweiterung des therapeutischen Spektrums beim nicht kleinzelligen und kleinzelligen Lungenkarzinom. Die neuen Strategien umfassen System- und Lokaltherapie und können selbst in fortgeschrittenen Stadien eine bessere Krankheitskontrolle ermöglichen.

NorthStar: deutlich längeres PFS unter Osimertinib + konsolidierende Therapie

Bei metastasiertem, EGFR-mutiertem (EGFRm) nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist Osimertinib die Standardtherapie. Die Rolle einer lokalen konsolidierenden Therapie (LCT) – beispielsweise durch Radiotherapie oder chirurgische Resektion – war bislang vor allem für oligometastatische Erkrankungssituationen belegt; prospektiv-randomisierte Daten zur Kombination von Osimertinib mit LCT fehlten bislang, erklärt Ass. Prof. Yasir Elamin vom MD Anderson Cancer Center in Texas. Die NorthStar-Studie zeigte nun, dass die Ergänzung einer LCT zu Osimertinib in diesem Setting eine deutliche Verlängerung der Krankheitskontrolle bewirken kann – auch bei hoher metastatischer Tumorlast (1).

Eingeschlossen waren Patienten mit EGFRm, metastasiertem NSCLC, die entweder eine erworbene T790M-Mutation ohne vorherige Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinasehemmer (TKI) der dritten Generation aufwiesen oder TKI-naiv waren. Alle Teilnehmer erhielten zunächst Osimertinib täglich (6–12 Wochen). Danach wurden diejenigen ohne Krankheitsprogress im Verhältnis 1:1 auf entweder Osimertinib allein oder zusätzlich LCT (grossteils Strahlentherapie) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach Therapie, Anzahl der Metastasen (≤ 3 vs. > 3), Ansprechen auf die Induktionstherapie (partielle Remission [PR] vs. stabile Erkrankung [SD]) sowie ZNS-Beteiligung; primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Mehrheit in beiden Armen hatte eine polymetastatische Erkrankung (> 3).

Die Zugabe einer LCT führte insgesamt zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (25,3 Monate vs. 17,5 Monate (Hazard Ratio [HR]: 0,66); bei polymetastatischer Erkrankung und vollständiger LCT (d. h. Bestrahlung oder Resektion sämtlicher verbliebener Krankheitsherde) lag das mediane PFS bei 27,9 Monaten. Schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten etwas häufiger auf als unter der Osimertinib-Monotherapie, jedoch ohne Hinweise auf zusätzliche unerwartete Toxizitäten; die Rate an strahlenbedingter Pneumonitis wurde nicht erhöht.

Die Ergänzung einer lokalen konsolidierenden Therapie zu Osimertinib bei EGFR-mutiertem metastasiertem NSCLC

kann also eine deutliche Verlängerung der Krankheitskontrolle bewirken, selbst bei hoher metastatischer Tumorlast.

OptiTROP-Lung04: Sac-TMT in Phase-III-Studie als vielversprechende neue Behandlungsoption

Sac-TMT ist ein neu entwickeltes TROP2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem ein belotecan-abgeleiteter Topoisomerase-I-Inhibitor über einen bifunktionalen Linker an den Antikörper gebunden ist. TROP2 wird bei EGFR-mutiertem NSCLC in hoher Frequenz exprimiert und ist mit Resistenz gegenüber EGFR-TKI assoziiert; zudem sollen EGFR-mutierte Tumorzellen verstärkt Sac-TMT internalisieren. Nach Versagen von Drittgenerations-EGFR-TKI und platinhaltiger Chemotherapie (CT) sind konventionelle Zweitlinientherapien nur begrenzt wirksam.

Die Phase-III-Studie OptiTROP-Lung04 (n = 376) unter Leitung von Prof. Li Zhang von der Sun Yat-Sen Universität im chinesischen Guangdong verglich die Behandlung mit Sac-TMT mit einer standardisierten platinhaltigen CT (Pemetrexed plus Carboplatin oder Cisplatin gefolgt von Pemetrexed-Erhaltung) in einer Kohorte, die überwiegend mit EGFR-TKI der dritten Generation vorbehandelt war (94,7%) (2). Nach einem medianen Follow-up von 18,9 Monaten befanden sich noch 21,3% der Patienten der Sac-TMT-Gruppe unter Therapie (vs. 1,6% unter CT).

Sac-TMT verbesserte das PFS signifikant vs. CT: Das Risiko für Progression oder Tod sank um etwa 50%, das Sterberisiko wurde um rund 40% reduziert (Gesamtüberleben [OS]: 65,8% vs. 48,0%, HR: 0,60). Der Überlebensvorteil war konsistent über alle vordefinierten Subgruppen hinweg zu beobachten (Vorbehandlung, Tumorlast, klinisches Risikoprofil).

Das Sicherheitsprofil war insgesamt gut handhabbar. Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 waren ähnlich häufig wie unter CT, therapiebedingte schwerwiegende Ereignisse jedoch in der Sac-TMT-Gruppe seltener. Eine therapieassoziierte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat nicht auf, und auch Therapieabbrüche oder Todesfälle aufgrund therapieassoziiierter Nebenwirkungen wurden in der Sac-TMT-Gruppe nicht beobachtet.

Sac-TMT stellt das erste TROP2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat dar, das bei EGFR-TKI-resistentem EGFR-

mutiertem NSCLC sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben gegenüber einer platinhaltigen Standardchemotherapie signifikant verbessert und dabei ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist.

MDT-Bridge: erste globale Studie zur neoadjuvanten Immuntherapie + Chemotherapie bei grenzwertig resezierbarem NSCLC

Die Phase-II-Studie MDT-BRIDGE, die Prof. Martin Reck von der LungenClinic Großhansdorf präsentierte, untersuchte die neoadjuvante Durvalumab-basierte Immunchemotherapie bei resektablem oder grenzwertig resektablem NSCLC im Stadium IIB–IIIB (3). Hintergrund war, dass die Immuntherapie im adjuvanten beziehungsweise konsolidierenden Setting bereits Vorteile gezeigt hatte (AEGEAN, PACIFIC), für insbesondere grenzwertig resektable Tumore die Datenlage jedoch noch mangelhaft war.

In MDT-BRIDGE erhielten 84 Teilnehmer nach initialer Lymphknotenbeurteilung und multidisziplinärer Klassifizierung zwei Zyklen neoadjuvantes Durvalumab plus eine platinbasierte CT. Im Anschluss erfolgte eine erneute Beurteilung durch das Tumorboard: Wer als resektabel eingestuft wurde, erhielt ein bis zwei weitere neoadjuvante Zyklen und anschliessend eine chirurgische Resektion; wurde die Erkrankung als nicht resektabel bewertet, erfolgte eine Radiochemotherapie. Nach einer Operation oder Radiochemotherapie erhielten die Patienten bis zu ein Jahr lang Durvalumab zur Konsolidierung. Primärer Endpunkt war die Resektionsrate in der Gesamtpopulation.

Nach dem neoadjuvanten Behandlungsteil konnten 95,2% der Patienten entweder operiert oder mittels Radiotherapie lokal behandelt werden. Die Resektionsrate betrug 85,7%, wobei die überwiegende Mehrheit (94,4%) eine R0-Resektion erreichte. Die Gruppe der resektablen Fälle zeigte eine Erweiterung nach neoadjuvanter Therapie: 82,1% der ursprünglich als grenzwertig resektabel geltenden Patienten wurden nach zwei Zyklen als resektabel eingestuft. Bei jenen, die präoperativ als resektabel bewertet wurden, fanden sich objektive Tumoransprechraten von 60,5% und ein pathologisches komplettes Ansprechen (pCR) von 27,6%.

Das Sicherheitsprofil entsprach bekannten Erfahrungen, Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren selten, und die Konsolidierungstherapie nach Operation beziehungsweise Radiochemotherapie war verträglich.

MDT-BRIDGE ist die erste globale Studie, die prospektiv den Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie bei grenzwertig resezierbarem NSCLC untersucht. Demnach könnte es die neoadjuvante D+CT-Behandlung und die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mehr Betroffenen ermöglichen, eine kurativ intendierte Therapie zu erhalten, schliessen die Autoren.

HARMONI-6: Ivonescimab + CT – Nutzen unabhängig von der PD-L1-Expression

Der bispezifische PD-1- und VEGF-Antikörper Ivonescimab hatte vs. Pembrolizumab als Erstlinientherapie für fortge-

schrrittenes NSCLC und PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$ das PFS signifikant verbessert. Die Phase-III-Studie HARMONI-6 untersuchte nun Ivonescimab + CT im Vergleich zum PD-(L)1 Inhibitor Tislelizumab + CT als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB–IV), unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus (4).

532 unbehandelte Patienten erhielten randomisiert entweder Ivonescimab oder Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von der jeweiligen Antikörper-Erhaltungstherapie. Ivonescimab plus CT führte zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS im Vergleich zur Tislelizumab-Kombination, mit einer HR für Progression oder Tod von 0,60 (Reduktion des Progressionsrisikos um etwa 40%) beziehungsweise einem absoluten Zugewinn des medianen PFS von rund vier Monaten (11,1 vs. 6,9 Monate). Dieser Vorteil war konsistent über alle untersuchten Subgruppen hinweg (Alter, Geschlecht, Polymetastasierung), einschliesslich solcher mit PD-L1-negativem Tumorstatus. Auch das Ansprechen war im Ivonescimab-Arm häufiger und länger anhaltend. Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht reif, sie werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

Das Sicherheitsprofil von Ivonescimab in Kombination mit Chemotherapie entsprach bekannten Erfahrungen und war insgesamt gut handhabbar. Unerwartete Toxizitäten traten nicht auf; immunvermittelte und angiogeneseassoziierte Nebenwirkungen wurden als klinisch akzeptabel eingestuft.

HARMONI-6 demonstrierte also bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge einen deutlichen Vorteil bezüglich PFS für Ivonescimab + CT im Vergleich zu einer etablierten PD-1-gerichteten Therapie. Diese Ergebnisse könnten als Hinweis auf Ivonescimab + CT als einen neuen Therapiestandard in der Erstlinie gewertet werden, insbesondere da der Nutzen unabhängig von der PD-L1-Expression beobachtet wurde, lautete hier das Fazit der Studienautoren unter Leitung von Dr. Shun Lu von der Shanghai Jiao Tong Universität.

ALINA: Phase-III-Ergebnisse untermauern Rolle von Alectinib als Standardtherapie bei reseziertem ALK-positivem NSCLC

Für Patienten mit reseziertem oder fortgeschrittenem IB–IIIA ALK+ NSCLC ist Alectinib die Standardbehandlung. Die primäre Analyse des ALINA-Trials zeigte bereits einen signifikanten Nutzen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich zur Chemotherapie (HR: 0,24). Aktualisierte Ergebnisse liegen nun für einen Follow-up von median vier Jahren vor, vorgestellt von Prof. Rafal Dziadziuszko von der Medizinischen Universität Danzig (5).

Primärer Endpunkt war das DFS, zusätzlich wurden OS, die Zeit bis zur ZNS-Rezidivfreiheit (CNS-DFS) sowie Sicherheitsparameter untersucht. Der deutliche DFS-Vorteil unter Alectinib vs. CT war ersichtlich sowohl in der Stadium II–IIIA-Population (HR: 0,36) als auch in der Intent-to-Treat-Population (IB–IIIA) (HR: 0,35). Zudem wurde ein klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich der ZNS-Rezidivfreiheit

beobachtet (HR: 0,37). Die OS-Daten zeigen zwar noch keine statistische Signifikanz, sehr wohl jedoch einen positiven Trend zugunsten von Alectinib.

Das Sicherheitsprofil blieb auch nach Abschluss der zweijährigen Behandlungsphase und mindestens einjähriger Nachbeobachtung konstant und gut handhabbar. Alle Patienten beendeten die vorgesehene Therapie, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen identifiziert. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen den bekannten mild bis moderaten unerwünschten Wirkungen der Langzeitbehandlung mit Alectinib; schwerwiegende Toxizitäten oder behandlungsbedingte Todesfälle traten nicht gehäuft auf.

Insgesamt bestätigen die aktualisierten Vier-Jahres-Daten der ALINA-Studie den anhaltenden, klinisch bedeutsamen DFS-Vorteil und die stabile, gut verträgliche Sicherheitsbilanz von Alectinib im adjuvanten Einsatz.

DeLLphi-304: Sicherheitsanalyse einer Phase-III-Studie zeigt günstigeres Sicherheitsprofil vs. CT in SCLC-Zweitlinie

Auch zum kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) wurden neue Daten vorgestellt. In der Phase-III-Studie DeLLphi-304 verbesserte der bispezifische T-Zell-Engager Tarlatamab vs. Standard-CT (Topotecan, Lurbinectedin, Amrubicin) sig-

nifikant sowohl das PFS als auch das OS bei vorbehandeltem SCLC; nun präsentierte Prof. Martin Hans Helmut Schuler vom Universitätskrankenhaus Essen die Ergebnisse einer detaillierten Analyse zur Sicherheit (5).

Unter Tarlatamab traten hämatologische Toxizitäten und Infektionen seltener auf als unter CT, deren Nebenwirkungsraten über die gesamte Behandlungsdauer hinweg konstant hoch blieben (> 38 %). Im Gegensatz dazu nahmen die therapiebedingten Nebenwirkungen unter Tarlatamab im Verlauf deutlich ab: von 17% Grad-3-Ereignissen im ersten Monat auf 12% nach drei Monaten.

Die häufigste therapieassoziierte Nebenwirkung unter Tarlatamab war das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), das bei 56% der Patienten auftrat, meist im ersten Zyklus und überwiegend von Grad 1–2. Neurologische Nebenwirkungen traten bei 45% der mit Tarlatamab Behandelten auf, ebenfalls meist leichtgradig ausgeprägt. Eine Dysgeusie war dabei die häufigste Nebenwirkung (23%), sie begann typischerweise etwa vier Wochen nach Therapiebeginn und war reversibel (median 126 Tage bis zur Erholung); kein Patient brach deswegen die Therapie ab.

Das Immune-Effector-Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) war selten zu beobachten (6%), überwiegend von Grad 1–2, und es trat fast ausschließlich (93%) in zeitlichem Zusammenhang mit einem CRS auf. Die häufigsten ICANS-Symptome waren Somnolenz, Verwirrtheit und Dysgraphie.

Tarlatamab hat demnach ein günstigeres Sicherheitsprofil als die Chemotherapie in der Zweitlinie des SCLC; neue sicherheitsrelevante Signale wurden nicht identifiziert.

Fazit: Die aktuellen Studiendaten markieren einen weiteren Schritt hin zu einer zunehmend differenzierten und präzisen Lungenkrebstherapie, mit individuell angepassten Kombinationen aus zielgerichteten, immunologischen und lokal konsolidierenden Ansätzen, die Wirksamkeit und Verträglichkeit gleichermaßen zu verbessern helfen. □

Lydia Unger-Hunt

Referenzen:

1. Elamin YY et al.: NorthStar: A Phase II Randomized Study of Osimertinib (OSI) With or Without Local Consolidative Therapy (LCT) for Metastatic EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO 2025, LBA72.
2. Zhang L et al.: Sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) vs platinum-based chemotherapy in EGFR-mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR-TKIs: results from the randomized, multi-center phase 3 OptiTROP-Lung04 study. ESMO 2025, LBA5.
3. Reck M et al.: Neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by either surgery and adjuvant durvalumab or chemoradiotherapy and consolidation Durvalumab in patients with resectable or borderline resectable stage IIB–IIIB NSCLC: interim analysis of the phase 2 MDT-BRIDGE study. ESMO 2025, LBA65.
4. Lu S et al.: Phase III study of ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (HARMONI-6). ESMO 2025, LBA4.
5. Dziadziuszko R et al.: Updated results from the phase III ALINA study of adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2025, 1787MO.
6. Schuler MHH et al.: Detailed safety analysis of DeLLphi-304: The first phase 3 study to evaluate tarlatamab versus chemotherapy for previously treated small cell lung cancer (SCLC). ESMO 2025, LBA100.

Auf einen Blick

- **NORTHSTAR:** Osimertinib + lokale Konsolidierungstherapie verlängert das mediane PFS signifikant vs. Monotherapie, selbst bei polymetastatischer Erkrankung; akzeptables Sicherheitsprofil, keine neuen Toxizitätssignale.
- **OptiTROP-Lung04:** Das TROP2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sac-TMT erzielt nach Versagen von Drittgenerations-EGFR-TKI ein signifikant längeres PFS und OS vs. platinhaltiger Standard-CT. Handhabbare Toxizität, seltener schwerwiegende Nebenwirkungen.
- **MDT-BRIDGE:** Die erste globale Studie zur neoadjuvanten Durvalumab-basierten Immunchemotherapie bei resezierbarem oder grenzwertig resezierbarem NSCLC zeigt eine hohe Resektionsrate und Erweiterung der operablen Kohorte nach Therapie; Sicherheitsprofil stimmt mit bisherigen Erfahrungen überein.
- **HARMONI-6:** Der bispezifische PD-1/VEGF-Antikörper Ivonescimab + CT verlängert das PFS signifikant vs. Tislelizumab + CT bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge, unabhängig vom PD-L1-Status.
- **DeLLphi-304:** Der bispezifische T-Zell-Engager Tarlatamab zeigte in der Zweitlinie des SCLC ein günstigeres Sicherheitsprofil und weniger hämatologische Toxizitäten als die CT, bei gleichzeitig signifikant verbessertem PFS und OS. Keine neuen sicherheitsrelevanten Signale.
- **ALINA:** Die aktualisierten 4-Jahres-Daten bestätigen den anhaltenden DFS-Vorteil von Alectinib vs. CT bei reseziertem ALK-positivem NSCLC sowie eine deutliche Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos; Sicherheitsprofil im Langzeitverlauf stabil.